

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995
Телефон 240 60 15. Телекс 114818 ПДЧ. Факс 243 33 37

REC'D 22 DEC 2004

WIPO

PCT

Наш № 20/12-705

“15” ноября 2004 г.

СПРАВКА

Федеральный институт промышленной собственности (далее – Институт) настоящим удостоверяет, что приложенные материалы являются точным воспроизведением первоначального описания, формулы, реферата и чертежей (если имеются) заявки № 2003131814 на выдачу патента на изобретение, поданной в Институт в октябре месяце 30 дня 2003 года (30.10.2003).

Название изобретения:

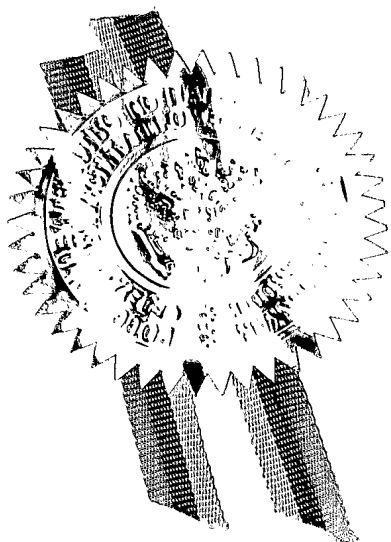
Фармацевтическая противогерпетическая композиция
и способ получения лекарственной формы на ее основе

Заявитель:

ООО «РусГен»

Действительные авторы:

БАРИНСКИЙ Игорь Феликсович
ЛАЗАРЕНКО Алла Арнольдовна
ПЕТРОВ Рэм Викторович
ХАИТОВ Рахим Мусаевич
ХАИТОВ Муса Рахимович



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Заведующий отделом 20

А.Л. Журавлев



Фармацевтическая противогерпетическая композиция и способ получения лекарственной формы на ее основе

Изобретение относится к области медицины, в частности к созданию новой фармацевтической противогерпетической композиции и получению лекарственной формы на ее основе.

В настоящее время известны следующие препараты против вируса герпеса: ацикловир, виразол, фоскарнет, видарабин и др. [1].

Однако химиотерапевтические средства не всегда достаточно эффективны, поскольку не обладают специфическим действием в отношении только вируса герпеса, в принципе полиактивны и могут быть использованы при других вирусных заболеваниях.

Специфической активностью в отношении вируса герпеса обладают соответствующие вакцины. Ряд противогерпетических вакцин, в том числе на основе инаktivированных вирионов, разработан, как в России, так и за рубежом, например, они описаны в патентах РФ № 2014084, 1994г., № 2085582, 1997г., № 2085583, 1997г., в патентах США №4816250, 1989г., № 5215745, 1993г., № 5602023, 1997г.

Хотя перечисленные в этих работах вакцины и являются специфическими и изготовлены на основе инаktivированных и ослабленных штаммов вируса герпеса, но не все из них пригодны для лечения человека. Для успешной борьбы с вирусом у высокоорганизованного организма необходимо учитывать гуморальные и клеточные факторы, состояние иммунной системы, степень поражения вирусом, стадию заболевания (латентная инфекция, обострение).

В свое время эксперименты с вирусом простого герпеса (ВПГ-1), относящегося к подсемейству *Alphaherpesvirinae*, выявили его иммунодепрессивную активность. Ингибирование Т-клеточной пролиферации может сочетаться с дефектом гуморального ответа на гетерологичный антиген. Сложный характер взаимодействия вируса

герпеса простого, серотип 2 (ВПГ-2) с иммунной системой мышей демонстрирует факт усиления чувствительности хозяина к инфекции вирусом Коксаки В при сохранении нормального ответа на эритроциты барана. Заражение альвеолярных или перитонеальных макрофагов ведет к подавлению их способности выполнять функцию эффекторов антителозависимой цитотоксичности. В разные сроки после введения вирус подавляет фагоцитарную активность макрофагов брюшной полости мышей. На ранних сроках инфекции у альвеолярных макрофагов определяли временное повышение фагоцитарной активности, сменяющееся подавлением этой функции. Исследовали иммунодепрессивную активность вируса, моделируя этот эффект в культуре периферических мононуклеарных клеток крови человека. После заражения и соответствующей инкубации выделяли естественные киллеры (ЕК) и определяли их цитотоксичность. В ходе работы с описанной системой установлено, что вирус подавляет цитотоксическую функцию ЕК только в том случае, когда в культуре периферических мононуклеарных клеток находятся моноциты. Удаление последних из системы отменяет развитие вирусиндуцированной супрессии, после внесения моноцитов иммунологический дефект вновь формируется. Было также установлено, что развитие одного из типов супрессии, обусловленной герпесвирусами, реализуется через моноциты. Имеются данные и о прямом действии герпесвируса на регуляторные Т-клетки, что ведет к нарушению синтеза и способности взаимодействовать с интерлейкином -2 [2].

Таким образом описанные механизмы действия герпетического вируса на иммунокомпетентные клетки и иммунный статус в целом наводят на мысль о необходимости включения в противовирусные соединения препаратов, специфически влияющих на иммунную систему, а также препаратов, нормализующих клеточный метаболизм при поражении

организма вирусом простого герпеса, особенно при вялотекущих, рецидивирующих и плохо поддающихся терапии, имеющих тенденцию к хронизации заболеваний, к которым относится и хроническая вирусная инфекция. Целесообразно включение в комплексную терапию иммунокомпетентных веществ, таких как интерфероны и антиоксиданты, как рекомендовано в наших предыдущих разработках (см. напр. патент РФ 2142816, 1999г.), где показана также более удобная для пациента лекарственная форма (в виде суппозитория). Эту разработку считаем наиболее близким аналогом настоящего изобретения.

Несмотря на значительные преимущества вышеназванного вакцинного препарата, в нем не учитываются некоторые важные аспекты состояния организма пациента, пораженного вирусом герпеса. У больных хроническими формами наблюдается нарушение клеточного и гуморального иммунитета, происходит увеличенная секреция глюкокортикоидных гормонов, резкое нарушение обмена пораженных вирусом клеток и тканей.

Технической задачей настоящего изобретения является создание нового, более эффективного и прогрессивного комплексного препарата, который не только специфически воздействовал бы непосредственно на вирус простого герпеса, но и обеспечивал интенсивное иммуномодулирующее действие на организм в целом и нормализовал обмен веществ в пораженных вирусом клетках и тканях.

Поставленная задача решается тем, что вирионный вакцинный антигерпетический препарат, в котором вирусы простого герпеса серотипов 1 или 2, инаktivированные формалином или γ -излучением, дополнительно содержит высокотехнологичный иммуномодулятор полиоксидоний, а также валин и лизин, кроме того комбинацию, состоящую не менее, чем из 2-х аминокислот, выбранных из группы: фенилаланин, лейцин, аланин, треонин, гистидин, аргинин, метионин.

Фармацевтическая композиция имеет следующее соотношение компонентов:

антигерпетический препарат — $10^6 - 10^7$ бляшкообразующих		единиц/мл суспензии
полиоксидоний	—	0,03 — 0,06г
валин	—	0,18 — 0,25г
лизин	—	0,15 — 0,30г
комбинация из 2-х метаболических		
аминокислот	—	0,12 - 0,27г
физиологическая жидкая среда	—	до 100 мл

В качестве физиологической среды может быть использована, например среда Игла для приготовления вакцин.

Композиция дополнительно может содержать альбумин человеческий в качестве стабилизатора в количестве 0,22-0,24 г на 100 мл, а также комбинацию из 2-3-х водо- и жирорастворимых витаминов, выбранных из группы: тиамин, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин, аскорбиновая кислота, ретинол, токоферол или их смеси в общем количестве в составе композиции от 0,05 до 3,5%.

Такой препарат пригоден при лечении простого герпеса 1 и 2 типов, для этого подбирают соответствующую каждому виду герпеса комбинацию аминокислот и витаминов, а дозу и кратность применения - в зависимости от состояния пациента.

Отечественный иммуномодулятор последнего поколения — полиоксидоний (ПО)- является весьма эффективным иммунокомпетентным средством. ПО - сополимер N-окиси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил) - 1,4-этиленпиперазиний бромида, представляет собой лиофилизированную пористую массу с желтоватым оттенком, хорошо растворимую в воде, молекулярная масса от 60000 до 100000. Помимо иммуномодулирующего, ПО обладает выраженным

детоксицирующем, антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом [3].

В последнее время нами предпринят ряд экспериментов с применением ПО одновременно с использованием антигерпетической вакцины при их совместном применении путем парентерального введения. Эти эксперименты дали положительные результаты на модельных инфекциях у лабораторных животных (кератит у кроликов, генитальный герпес у морских свинок, герпетический менингоэнцефалит у мышей) [4], результаты этих экспериментов приведены в табл.1.

Таблица 1

№№ п/п	Используемые герпесвирусные вакцины	Результаты титрования тест- вирусов в lg ТДЦ 50/мл	Доза Полиоксидония в мг на одну инъекцию	Концентрация вируснейтрализующих антител в индексах нейтрализации
1	Убитая вакцина против вируса простого герпеса 1 типа	6,5	– 0,1 0,2	2,3 3,75** 3,3*
2	Убитая вакцина против вируса простого герпеса 1 типа	5,5	– 0,1 0,2	2,0 3,0* 2,5
3	Убитая вакцина против цитомегаловируса человека	5,0	– 0,1 0,2	2,0 3,0** 2,5

Примечание:

1. Достоверность различия в концентрации вирус нейтрализующих антител у вакцинированных животных без применения Полиоксидония и с его применением.

**P ≤ 0.01; *P ≤ 0.05

Как показывают исследования, выбор иммуномодулирующего препарата и схемы его применения на пациентах определяются врачом-иммунологом в зависимости от степени тяжести и вида основного заболевания, сопутствующей патологии, а также выявленного (иногда и скрытого) иммунологического дефекта

При поражении клеток моноцитарно-макрофагальной системы применяют: полиоксидоний, ликолипид. При наиболее тяжелых формах поражения в моноцитарно-макрофагальной системе используют препараты гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов: молграмостим (лейкомакс), филграстим (нейпоген).

При дефектах клеточного звена иммунитета применяется один из следующих препаратов: полиоксидоний, тактивин, тимоптин, тимоген, тималин. При нарушении синтеза антител В-лимфоцитами применяют: миелопид, полиоксидоний.

Среди препаратов с иммуностимулирующими свойствами можно выделить три основные группы, которые применяются в практическом здравоохранении: препараты микробного происхождения (Пирогенал, Продигиозан, Рибомунил, Нуклеинат натрия и другие), препараты эндогенного происхождения: препараты тимуса (Т-активин, Тималин, Тимоптин, Тимактид, Тимостимулин и др.), препараты костно-мозгового происхождения (Миелопид), цитокины (Молграмостин, Реаферон и др.), химически чистые, синтетические препараты: лечебные препараты с выявленными иммуномодулирующими свойствами (например, диуцифон и др.), аналоги веществ эндогенного происхождения (Ликолипид, Тимоген и др.), собственно синтетические препараты (полиоксидоний и др.).

Наши исследования показали, что наилучший эффект для испытуемых с различными формами герпеса является высокотехнологичный синтетический препарат полиоксидоний.

В условиях *in vivo* ПО обладает более сложным и многогранным эффектом на иммунную систему. Так как развитие любого иммунного ответа начинается с клеток моноцитарно-макрофагальной системы, и так как цитокины, продуцируемые моноцитами/макрофагами, обладают плейотропным эффектом, то усиление под влиянием ПО их

функциональной активности ведет к активации и клеточного, и гуморального иммунитета. Так в частности, при введении ПО совместно с низкими дозами антигена происходит усиление синтеза антител к этому антигену в 5-10 раз по сравнению с контролем. Важно отметить, что такое усиление можно наблюдать у животных с генетически детерминированной слабой реакцией на данный антиген. Таким образом, ПО обладает способностью приводить в движение все факторы защиты организма от чужеродных агентов антигенной природы и это движение распространяется естественным путем так, как это происходит при развитии иммунного ответа в организме. Эти наблюдения позволили нам остановить свой выбор среди множества современных иммуномодуляторов, именно на полиоксидонии для его успешного использования в составе сложной фармацевтической антигерпетической композиции. Эмпирическим путем нам удалось установить, что весьма эффективными компонентами в составе композиции являются незаменимые аминокислоты валин и лизин, а также еще некоторые аминокислоты, которые приводят к ускорению эпителизации кожной ткани, пораженной вирусом, такая композиция, особенно с добавлением микроэлементов, которое усиливает иммунный ответ на введение препарата, позволяет использовать ее и для более эффективной борьбы с вирусными поражениями герпесом серотипов 1 и 2.

Существуют следующие механизмы действия микроэлементов (МЭ) в иммунной системе:

1. Действие на специфические рецепторы.

На рецепторы, локализованные на цитоплазматической мембране: HLA-система, МНС-система (Ni, Cr, Hg).

Адгезины : селектины и интегрины (Mn, Hg).

Рецепторы к трансферрину (Al, Ga).

Рецепторы, участвующие в ЕК-лизисе (Zn).

Рецепторы цитокинов (Zn).

Т - клеточный рецептор (Zn, Hg).

Рецепторы к ионам кальция и магния (Zn, Mn, Be, Cd, Hg и др.).

Рецептор к иммуноглобулинам (Zn).

На рецепторы, локализованные во внутриклеточных компартментах: Митохондрии (Fe, Zn), Цитоскелет LIM-белки (Zn, Se, Li).

Внутриклеточные рецепторы к кальцию на митохондриях, эндоплазматическом ретикулюме (Cd, Zn).

2. Влияние на активность ферментов.

Многие эссенциальные МЭ являются компонентом каталитического центра ряда ферментов. Например, Mn – эссенциальная часть супероксиддисмутазы (СОД) иммуноцитов, Se – входит в каталитический центр глутатионпероксидазы (изофермент VI), Zn – важная часть многочисленных фингерных белков, регулирующих уровень транскрипции других внутриклеточных белков. Существуют также пути воздействия МЭ на активность ферментов, заключающиеся в конкурентном ингибировании или аллостерической активации металлоэнзимов. Например, Zn – конкурентный ингибитор Ca^{+2} , Mg^{2+} - зависимой эндонуклеазы. Данное действие Zn определило его ведущую роль в иммунной системе как анти-апоптического фактора.

3. Влияние на активность гормонов.

- МЭ как составная часть гормонов.

Zn – ключевой компонент тимозина, гормона, реализующего эффекты: тимуса на Т-клеточное звено иммунной системы.

МЭ и депонирование гормонов.

Zn, Cr – участвуют в депонировании и стабилизации молекулы инсулина, оказывающего мультимодулирующий эффект на все инсулин-зависимые клетки организма, к которым относятся и иммуноциты. Цинк

обеспечивает внутриклеточное депонирование и стабилизацию гормонов нейрогипофиза.

Участие в деградации и элиминации гормонов.

Известно, что ангиотензин-конвертирующий фермент, является Zn-зависимым.

Участие в механизме действия гормонов.

4. Влияние на белки-переносчики.

Альбумины.

Металлотионеины, которые синтезируются в моноклеарных клетках ретикуло-эндотелиальной системы организма.

Стрессовые белки, как универсальные белки синтезируемые в клетках в ответ на стрессорные воздействия (тепловой шок, голод, УФ-облучение, воздействие тяжелых металлов, хроническая инфекция).

5. Физико-химическое действие МЭ на мембраны иммунцитов.

Обнаружено, что, например, селен может оказывать антиоксидантный эффект, выступая в качестве кофактора глутатионпероксидазы, обеспечивающей инактивацию свободных форм кислорода, рождение которых в иммунной системе обеспечивает как уничтожение или элиминацию чужеродного агента (паразит, бактерия), так и при избыточной продукции синглетного $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , $\cdot OH$ вызывает повреждение мембранного аппарата самих иммунцитов. Возникновение $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , $\cdot OH$ связано с индукцией реакций Габер-Вейса и Фентона под влиянием переходных металлов (Cu, Zn, Mn, Fe).

Таким образом, МЭ способны через посредничество ферментативных и неферментативных механизмов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также активацию антиоксидантных механизмов регулировать физико-химические свойства мембран клеток, в том числе и свойство полупроницаемости к различным биологическим субстратам (антигены, инфекционным агентам и т.п.).

6. Воздействие на презентацию, внутриклеточный процессинг и деградацию антигенов (см. пункт1).
7. Воздействие на формирование иммунологической памяти, а также, вероятно, в длительном существовании клеток-памяти играют роль антиапоптотические МЭ (Zn, Se и др.)
8. Воздействие на продукцию иммуноглобулинов (Zn, Be).
9. Влияние на процессы хемотаксиса, адгезии и фагоцитоза [5,6].

Многочисленные испытания на лабораторных животных позволили выбрать наиболее эффективные микроэлементы для включения их в состав разработанной нами лекарственной формы (суппозиторий): 2-3 микроэлемента, выбранных из группы: цинк, хром, селен и никель. Присутствие в составе лекарственной формы указанных микроэлементов усиливает действие выбранного нами иммуномодулятора на 25-30% в сравнении с контролем (без МЭ).

Ниже приводим таблицу 2, где показан уровень иммунологических показателей до и после введения в состав композиции, содержащий аминокислоты, полиоксидония.

Таблица 2

Показатели	До введения полиоксидония	После введения полиоксидония
Лейкоциты (абс)	$7,6 \pm 0,2$	$7,5 \pm 0,1$
		$p > 0,05$
Лимфоциты %	$31,1 \pm 1,9$	$31,8 \pm 2,3$
		$p > 0,05$
CD 3+ %	$58,5 \pm 2,2$	$72,1 \pm 1,3$
		$p < 0,005$
CD 4+ %	$30,5 \pm 1,1$	$41,4 \pm 1,32$

		$p < 0,005$
CD 8+ %	$18,0 \pm 0,5$	$22,8 \pm 0,7$
		$p < 0,005$
CD 16 %	$8,7 \pm 1,3$	$11,5 \pm 1,2$
		$p < 0,05$
Ig A мг %	$250 \pm 6,5$	$265,2 \pm 6,2$
		$p > 0,05$
Ig G мг %	$1502,1 \pm 31,3$	$1575,2 \pm 30,5$
		$p > 0,05$
Ig M мг %	$175,7 \pm 9,6$	$182,1 \pm 7,8$
		$p > 0,05$
Нейтрофильный фагоцитоз %	$52,1 \pm 2,3$	$67,3 \pm 6,1, p < 0,005$

Из таблицы видно влияние ПО на иммунологические показатели, где достоверно увеличивается клеточный иммунитет и уровень иммунокомпетентных белков. Следует отметить, что введение в композицию аминокислот (валин и лизин, кроме того комбинацию, состоящую не менее, чем из 2-х аминокислот, выбранных из группы: фенилаланин, лейцин, аланин, треонин, гистидин, аргинин, метионин) во всех предложенных нами сочетаниях ускоряло реэпителизацию пораженных тканей (от 15 до 30% по сравнению с прототипом, см. выше) в зависимости от вида вируса. Введение в композицию полиоксидония совместно с аминокислотами не только активизировало иммунитет, что позволило значительно продлить период ремиссии, ускорить процесс реэпителизации и заживления кожи, а в некоторых случаях практически добиться излечения хронических форм заболевания у отдельных животных (12% из всех испытуемых).

Другим объектом изобретения является способ приготовления суппозитория на основе вышеназванной фармацевтической композиции с помощью стандартной технологии изготовления свечей, при этом в массу свечи на основе масла какао, дополнительно вносят активные компоненты вышеописанной фармацевтической композиции по стандартной технологии, и 2-3 микроэлемента, выбранных из группы: цинк, хром, селен и никель. Набор микроэлементов в виде растворимых хелатных форм вводят в состав суппозитория в количестве 0,01-0,08 % на общую массу.

Результаты испытания полученных суппозиториях на группе из 76 экспериментальных животных показали, что использование нового препарата не только активизировало иммунитет, но позволило значительно продлить период ремиссии, ускорить процесс реэпителизации и заживления кожи и слизистых тканей, а в некоторых случаях практически добиться излечения заболевания у отдельных индивидуумов (12% из всех испытуемых хронической формой заболевания).

По нашему мнению, немаловажную роль в этом результате сыграло включение в состав суппозитория жизненно важных ингредиентов, регулирующих обменные процессы на всех уровнях, а именно: ПО, валин и лизина, витаминов всех групп, а также МЭ: цинка, хрома, селена и никеля.

Основные показатели эффективности. Время достижения местного выздоровления (полная реэпителизация) сократилось на 15-30%, длительность ремиссии увеличилась в среднем до 6-7 мес., отсутствие вируса в мазке (ПЦР-диагностика) в 98,7% случаев, активация противовирусного иммунитета, практически полное излечение в 12% наблюдений за животными.

Среди подопытных животных (герпетический кератит у кроликов, генитальный герпес у морских свинок) 52 индивидуума были поражены

вирусом простого (серотипов 1 и 2) герпеса в острой форме, а 24 хронической формой простого герпеса. Животные с острой формой были разделены на три группы: в 1-ой группе проводилось лечение герпетической вакциной, описанной в прототипе, во 2-ой - новой фармацевтической композицией, в контрольной группе животные получали химиотерапию в виде мазей и растворов, содержащих известные антигерпесные препараты. Группа животных с хронической формой получала новые суппозитории с полным набором аминокислот, витаминов и микроэлементов.

Результаты. — В 1-ой группе полная реэпитализация наступала в среднем на 6-ой день лечения, в то время как во 2-ой группе полная реэпитализация отмечалась в среднем уже на 4-5-й день лечения. В группе контроля полное местное выздоровление констатировалось в среднем на 7-10-ый день от начала лечения. При этом вирус в контрольных мазках не определялся у 95,2% 1-ой группы, у 97,8% 2-ой группы и у 92,5% группы контроля. Длительность ремиссии до 4-х месяцев, состоялась в 92 % случаев в первой группе и до 6-7 месяцев в 85% случаев во второй группе. В тоже время в группе контроля длительность ремиссии до 4-месяцев состоялась лишь в 28%. Высокоинтенсивный иммунный ответ регистрировался в 1-ой группе в 92,1% случаев, тогда как во 2-ой группе в 98,6% при четкой достоверности ($p < 0,01$). Так в сыворотке крови подопытных обеих групп (у второй группы на 11 — 18 % выше) после лечения отмечалась тенденция к увеличению процентного и абсолютного содержания естественных киллерных клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов фенотипов CD8+, а также выявлялась активация вирус-индуцированного ИФ а (индекс фагоцитоза) митоген-индуцированного ИФ g .

Полученную фармацевтическую суспензию, взятую в количестве 20мл смешивают с 0,01-0,03 мл каждого из растворов солей 2-3-х МЭ и

маслом какао до общей массы 100г, из полученной массы изготавливают известным способом свечи массой 0,15 – 0,20 г каждая. Свеча содержит ≤ 400 мкг /г белка, имеет остаточную влажность $\leq 2,2$ % и физиологическое значение рН $7,3 \pm 0,2$, нетоксична и способна индуцировать у крыс синтез антител, нейтрализующих вирусы, при индексе нейтрализации, равном $3,0 \lg \text{ТЦД}_{50} / \text{мл}$ по ВПГ-1 и $2,0 \lg \text{ТЦД}_{50} / \text{мл}$ по ВПГ-2, где ТЦД_{50} означает дозу, вызывающую цитопатический эффект в 50% инфицированных вирусом пробирок с монослоем клеток.

Благодаря созданию новой высокоиммуногенной композиции, сохраняются антигенность и стабильность специфической активности препарата, усиливается не только противовирусные свойства, но повышается и пролонгируется сопротивляемость организма не только при острой, но и хронической инфекции.

Литература

1. Д.А.Харкевич «Фармакология», ГЭОТАР-МЕД, 2002г., стр.549-550.
2. Хаитов Р.М. «Иммуногенетика и иммунология: резистентность к инфекции», Ташкент, 1991
3. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Вакцины нового поколения на основе синтетических полионоов: история создания, феноменология и механизмы действия, внедрение в практику. International journal on immunorehabilitation. – 1999, N11, p. 13 – 36.
4. И.Ф.Баринский с соавт. «Способность полиоксидония повышать иммуногенность герпесных вакцин», Иммунология, №2, 2001, стр. 17-20.
5. Скальный А.В. «Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). Москва, 1997.
6. Хаитов Р.М. и др. «Экологическая иммунология», Москва, 1995

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая противогерпетическая композиция, включающая вирионный вакцинный антигерпетический препарат, в котором содержатся вирусы простого герпеса серотипов 1 или 2, инаktivированные формалином или γ -излучением и иммунокомпетентное вещество, отличающаяся тем, что содержит иммуномодулятор полиоксидоний, дополнительно содержит валин и лизин, а также комбинацию, состоящую не менее, чем из 2-х аминокислот, выбранных из группы: фенилаланин, лейцин, аланин, треонин, гистидин, аргинин, метионин при следующем соотношении компонентов:

антигерпетический препарат – $10^6 - 10^7$ бляшкообразующих единиц/мл суспензии		
полиоксидоний	-	0,03 – 0,06 г
валин	-	0,18 – 0,25 г
лизин	-	0,15 – 0,30 г
комбинация из метаболических аминокислот	-	0,12 - 0,27 г
физиологическая жидкая среда	-	до 100 мл

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что дополнительно содержит альбумин человеческий в количестве 0,22 - 0,24г на 100 мл.
3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что дополнительно содержит один или более водо-и жирорастворимых витаминов, выбранных из группы: тиамин, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин, аскорбиновая кислота, ретинол, токоферол или их смеси в общем количестве в составе композиции от 0,05 до 3,5%.
4. Способ приготовления суппозитория на основе фармацевтической композиции, охарактеризованной в п.п 1-3, включающий смешивание по стандартной технологии активных компонентов и масла какао,

отличающийся тем, что в качестве активного начала вносят фармацевтическую композицию по п. 1-3 и один или несколько микроэлементов (МЭ), выбранных из группы: цинк, хром, селен и никель.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что МЭ вносят в виде растворимых хелатных форм в количестве 0,01-0,08 % на общую массу композиции.

Фармацевтическая противогерпетическая композиция и способ получения лекарственной формы на ее основе

Реферат

Изобретение относится к области фармации и иммунологии. Разработана противогерпесная композиция, включающая вирионный вакцинный антигерпетический препарат, в котором содержатся вирусы простого герпеса серотипов 1 или 2, инаktivированные формалином или γ -излучением, отличающаяся тем, что в нее введен иммуномодулятор полиоксидоний, дополнительно композиция содержит валин и лизин, а также комбинацию, состоящую не менее, чем из 2-х аминокислот, выбранных из группы: фенилаланин, лейцин, аланин, треонин, гистидин, аргинин, метионин при определенном соотношении компонентов. Композиция может дополнительно содержать альбумин и ряд витаминов. Другим объектом изобретения является способ приготовления суппозитория на основе этой фармацевтической композиции, включающий смешивание по стандартной технологии активных компонентов и масла какао, отличающийся тем, что в качестве активного начала вносят вышеописанную фармацевтическую композицию и один или несколько микроэлементов, выбранных из группы: цинк, хром, селен и никель. Благодаря созданию новой высокоиммуногенной композиции, сохраняются антигенность и стабильность специфической активности препарата, усиливается не только противовирусные свойства, но повышается и пролонгируется сопротивляемость организма не только при острой, но и хронической инфекции. Новая лекарственная форма композиции удобна в применении.